

## 《フォーラム》

## 経皮投与製剤 FG キックオフミニシンポジウムを開催して

杉 林 堅 次\* Kenji Sugibayashi

城西大学薬学部

経皮投与製剤フォーカスグループリーダー

## 1. は じ め に

社団法人日本薬剤学会では、会長 岡田弘晃先生（東京薬大）と将来ビジョン委員会委員長 山下富義先生（京大薬）の指導のもと、同じ分野の研究者が集い、議論するミニグループとしてフォーカスグループ（FG）を作ることとし、平成 19 年度に経口吸収 FG とがん治療 FG が、そして平成 20 年度に経肺投与製剤 FG、遺伝子・細胞製剤 FG、院内製剤・調剤 FG と並んで今回説明する経皮投与製剤 FG が立ち上げられた。ちなみに、その後 2 つの FG（薬物相互作用 FG と医療 ZD と調剤 FG）が加えられ、現在（平成 22 年 1 月現在）では 8 つの FG を数えるようになっている。

経皮投与製剤 FG では、表 1 に示すメンバーが中心となり活動内容について議論してきた。メンバーのバランスからみてとれるように、経皮投与医薬品を供給する立場（製薬会社）とこれらを使用する医療現場（病院薬剤師）から多くの意見を得ようと考えた。また、医療用外用剤だけでなく化粧品や医薬部外品についても製剤学的側面から取り上げ、医療外用剤と化粧品を比較して研究・検討していこうと企画した。さらに、薬学だけでなく化学工学や他の学問分野からも経皮投与製剤を論じ、経皮投与製剤が境界領域の応用科学に立脚していることを再認

識しようと試みた。

## 2. キックオフミニシンポジウムの準備

キックオフミニシンポジウムの開催をきっかけとして、経皮投与製剤に関心のある研究者を日本薬剤学会以外からも募り、いずれはこれら参加者の中から日本薬剤学会にも入会されんことを目的としたため、参加費は学会員・非会員一律と決定した。最初のミニシンポジウムであり、予算も大きくかけられなかったが、一方で多くの参加者を募るため東京都内で開催することに決めた。そんな中、トッパンフォームズ(株)の皆様のご厚意により、同社のホールを無料でお借りすることができた。この紙面でも御礼を申し上げる。また、シンポジウムの案内を薬剤学会の HP に載せると、予想外に申込者が多くなったため、急きょ参加は 1 施設 3 名までとさせて頂き、会場の机を 1 部取り除いてより多くの方々に来て頂くよう配慮したが、一方で多くの方々の参加をお断りすることにもなった。当日参加したくてもできなかった方々には大変申し訳ないと思っている。

## 3. キックオフミニシンポジウムの概要

こうして、キックオフミニシンポジウムは、昨年（平成 21 年）11 月 26 日（木）に開催した（時間は午前 10 時から午後 5 時まで）。参加者は 180 名を超え、会の最初には薬剤学会会長の岡田先生の挨拶も頂戴した。本シンポジウムは経皮投与製剤 FG メンバーの一人である九工大・東條角治先生による教育講演と 4 つのセッション、そして総合討論から成る。概略を表 2 に示す。以下、それぞれについて順に説明する。

\*昭和 49 年富山大学薬学部卒業。昭和 51 年同大大学院修士課程修了。同年から城西大学薬学部助手、講師、助教授を経て平成 10 年教授。現、薬学部長。日本薬剤学会では投稿論文編集委員長、製剤セミナー実行委員長、経皮投与製剤 FG リーダー。Int. J. Pharmaceutics, Drug Develop. Indust. Pharm. などの Editorial Board。日本化粧品学会理事、日本動物実験代替法学会理事。連絡先：〒350-0295 坂戸市けやき台 1-1  
E-mail : sugib@josai.ac.jp

表1 経皮投与製剤 FG メンバー

メンバー	所 属	役 割
杉林 堅次	城西大学	リーダー, 薬学アカデミックを代表して
東條 角治	九州工業大学	薬学以外のアカデミックを代表して
寺原 孝明	久光製薬	製剤企業研究者を代表して
大谷 道輝	東京通信病院	病院薬剤部研究者を代表して
徳留 嘉寛	城西大学	化粧品研究者を代表して

表2 経皮投与製剤 FG キックオフミニシンポジウムの概要

セッション	演 題	演 者
教育講演	世界における経皮投与製剤の開発状況	九工大・東條角治
セッション1: 医療現場における 経皮投与製剤	臨床現場における皮膚外用剤の問題点	東京通信病院・大谷道輝
	臨床現場における皮膚外用剤の問題点	千葉県済生会 習志野病院・笠原英城
	臨床現場における皮膚外用剤の問題点 (院内製剤)	埼玉医大総合医療セ・井上直子
	臨床現場における皮膚外用剤の問題点	(医)互恵会 大船中央病院・舟越亮寛
FG 趣旨説明		京都大・山下富義
セッション2: 製薬企業の考え る経皮投与製剤 と実使用	製薬企業の考える経皮投与製剤と実使用	久光製薬・寺原孝明
	褥瘡治療剤: ユーバスタコワの開発	興和・奥村睦男
	当社における経皮吸収型製剤開発: 開発上の問題点: 特に CMC の観点から	帝國製薬・松原智子
	皮膚のよろこぶ医薬品外用剤の設計と実際	マルホ・堀沢栄次郎
セッション3: 化粧品への応用 を考慮した経皮 適用技術	経皮吸収型製剤の開発: 初歩編	日本大・古石誉之
	化粧品への応用を考慮した経皮適用技術	資生堂・岡本亨
	ベクシル製剤の化粧品への応用	コーセー研究所・坂田修
	有効成分の活量を制御した化粧品製剤の開発	カネボウ化粧品・内田崇志
	疑似細胞間脂質を用いたエマルジョンの角層への分配	花王・佐野友彦
	角層への薬物分配を高める新規リポソームキャリアの開発	城西大・徳留嘉寛
セッション4: 角層バリアーと その克服	皮膚の保護を目的とした皮膚適用製剤	昭薬大・藤井まき子
	統計手法による剤形設計	星薬大・高山幸三
	<i>In silico</i> による理論的皮膚透過促進	京都大・山下富義
	角層微細構造と皮膚透過促進	星薬大・小幡誉子
	Microneedle/Micro Pump-Enhanced Transdermal Drug Delivery	東京理大・芳賀信
	最近の皮膚透過促進技術	城西大・藤堂浩明
総合討論 PD	拡散を考慮した皮膚透過促進の解析	城西大・関俊暢
	医薬品で使用可能な添加剤と化粧品で使用可能な添加剤の相違について	城西大・杉林堅次, 九工大・東條角治, 湧永製薬・中村陽子, 国立衛試・四方田千佳子, 久光製薬・寺原孝明, 東京通信病院・大谷道輝, 城西大・徳留嘉寛

#### (1) 教育講演「世界における経皮投与製剤の開発状況」(九工大・東條角治先生)

このキックオフミニシンポジウムでは分野の異なる多くの方々の参加をいただいたので、東條先生にお願いして経皮投与製剤の開発初期の出来事や最近の出来事を概説してもらった。ニトログリセリンやスコポラミン TTS が世に出た時から、最近の物理的吸収促進法に至るまで、また、本邦だけでなく世界での開発の進展について説明いただいた。これらは共通認識を得るのに有効であった。

#### (2) セッション1「医療現場における経皮投与製剤」(東京通信病院・大谷道輝先生, 埼玉医大総合医療センター・井上直子先生, 千葉県済生会習志野病院・笠原英城先生, 大船中央病院・舟越亮寛先生)

医療現場での問題点を知ることは経皮投与製剤の開発者や研究者にとって必須のことである。ここでは、医療現場で活躍されている4人の先生に登壇していただいた。まず、大谷先生から「臨床現場における経皮投与製剤の問題点」についてまとめてお話しいただいた。塗布量や塗布回数に関するコンプライアンスの問題、また、軟膏剤混合の問題などの外用剤の適正使用の必要性などを強調された。笠原先生が

らは外用剤の添付文書の記載内容の違いや複数規格が存在していること、また、未だに使用期限が明記されていない外用剤が多いこと、などについて指摘され、今後は、医療現場と製薬会社、大学との情報の共有化が大切であることを述べられた。井上先生は外用院内製剤を中心に皮膚外用剤の問題について話された。院内製剤から市販化された外用剤（ビダラビン軟膏、イソジンシュガー軟膏、アシクロビル軟膏、アクトシン軟膏、尿素軟膏など）が多いことを示され、今後は特に、鎮静薬や制吐薬を含有した経皮投与製剤の開発が待たれるとのコメントをいただいた。最後に舟越先生からは、後発医薬品を含めたテープ剤本体への表示と添付文書や指導箋の記載内容の統一が急務であると述べられた。いちいちもったいなことであるのに、解決されていない現状をみると、笠原先生の指摘された情報の共有化があまり進んでいないことが原因であろうと思われた。製薬会社の研究・開発者は肝に銘じる必要がある。

(3) セッション2「製薬企業の考える経皮投与製剤と実使用」(久光製薬・寺原孝明先生、日大薬・古石誉之先生、興和・奥村睦男先生、帝國製薬・松原智子先生、マルホ・堀沢栄次郎先生)

このセッションでは製薬会社の第一線で活躍されている経皮投与製剤研究者に登壇いただいた。まず、寺原先生からは経皮投与製剤を創る者の考え方、そして現在進められている開発研究を中心にお話いただいた。奥村先生からは「褥瘡治療剤ユーバスタコーワの開発」と題して、具体的な経皮投与製剤の開発成果をお話いただいた。松原先生からはCMCの立場から開発上の問題点についてお話いただいた。CMCの立場から経皮投与製剤についての講演をいただきたいのは初めてのことで大変興味深かった。堀沢先生からは患者にやさしい外用剤開発を目指すとし、皮膚への付着性、使用感を高める工夫についてお話いただいた。最後に古石先生からは製薬会社での経験と現在の大学での経験から、経皮投与製剤の開発法についてお話いただいた。

(4) セッション3「化粧品への応用を考慮した経皮適用技術」(資生堂・岡本亨先生、コーセー研究所・坂田修先生、カネボウ化粧品・内田崇志先生、花王・佐野友彦先生、城西大・徳留嘉寛先生、昭和薬大・藤井まき子先生)

このキックオフミニシンポジウムの特徴の1つは

化粧品製剤の開発について取り上げたことであろう。後に述べる総合討論を成功裏に収めるためにもこのセッションは必須であった。まず、化粧品業界を代表する研究者である岡本先生に「化粧品への応用を考慮した経皮適用技術」についてお話いただいた。保湿剤の皮内動態と角層保湿、分配による経皮吸収コントロール、イオンコンプレックスを活用した経皮吸収促進、皮内動態を制御する製剤技術など、興味深い内容をいくつか報告いただいた。坂田先生からは「ベシクル製剤の化粧品への応用」について説明いただいた。リポソーム含有製剤は医薬品より化粧品で先に上市に至っている。化粧品として重要な効果と感触、安全性の両立がベシクルを活用した浸透・貯留のコントロールにより実現できる可能性を示された。内田先生からは「有効成分の活量を制御した化粧品製剤の開発」と題して、美白有効成分マグノリグナンの基剤中活量に注目して新化粧品を開発できたことが報告された。佐野先生からは「擬似細胞間脂質を用いたエマルジョンの角層への分配」についてお話しされた。角層への分配をコントロールするための界面科学については、製薬業界の研究者も学ぶことが多かったものと推察する。徳留先生からは「角層への薬物分配を高める新規リポソームキャリアの開発」と題して発表があった。セラミドを使用し、さらに処方をも最適化することによって、化合物性によらず、角層に高分配するリポソーム処方作製可能であったことは興味深い。藤井先生からは「皮膚の保護を目的とした皮膚適用製剤」について報告があった。藤井先生は薬剤学会でも大活躍されているが、この研究は薬剤学会ではなく日本化粧品学会の論文賞となったものである。境界領域にも注目しておかねばならない典型例でもある。

(5) セッション4「角層バリアーとその克服」(星薬大・高山幸三先生、京大・山下富義先生、星薬大・小幡誉子先生、東理大・芳賀信先生、城西大・藤堂浩明先生、城西大・関俊暢先生)

このセッションでは、まず高山先生から「統計手法による剤形設計」について話が合った。先生が開発された実験データ解析ソフト dataNESIA の有用性について説明された。特に、多次元スプライン補間を利用する非線形応答曲面法が、皮膚適用製剤の処方設計最適化に有用であることは興味深い。山下先生は「*In silico* による理論的皮膚透過促進」につ

いて説明された。いつも新規方法を提出されるが、今回は「ムーアの法則」について紹介された。詳細は本人に問い合わせてください（その時はわかっていたつもりでしたが…）。小幡先生からは「角層微細構造と皮膚透過促進」について話された。顕微鏡、熱分析、X線回折、赤外・ラマン分光、電子スピン共鳴、そして核磁気共鳴などを駆使し角層微細構造を解析することにより医薬品や化粧品の開発につながると述べられた。芳賀先生はマイクロニードルとマイクロポンプの有用性について説明され、また、藤堂先生からは「最近の皮膚透過促進技術」と題してイオントフォoresis、エレクトロポレーション、マイクロニードルの応用などを説明された。物理的吸収促進法の発展は目を見張るものがあり、今後のさらなる進展が注目される。最後に関先生からは物質拡散を考慮した皮膚透過促進の解析法について発表があった。分子量（分子径）が異なる糖類を同時に検出して拡散係数を算出できるこの方法は将来の皮膚透過にも応用が可能で、とくに高分子性薬物を含有した経皮吸収製剤の評価に期待が高まる。

(6) 総合討論「医薬品で使用可能な添加剤と化粧品で使用可能な添加剤の相違について」(城西大・杉林堅次、九工大・東條角治先生、国立衛試・四方田千佳子先生、湧永製薬・中村陽子先生、久光製薬・寺原孝明先生、東京通信病院・大谷道輝先生、城西大・徳留嘉寛先生)

添加剤は主薬(有効成分)と共に経皮投与製剤を作るのに大変重要な役割を果たす。しかし、総合討論の演題にもあるように、医薬品(外用剤)に使用できる添加剤と化粧品で使用できる添加剤では同じものが少なく、その数も大きく異なる。また、医薬部外品の添加剤も医薬品とは異なる。化粧品も医薬品も皮膚に適用すること、特に全身作用性の経皮吸収型製剤にあっては健常皮膚に適用することから、同じような安全性基準が要求されてしかるべきであるとも考えられるが、実際はそうではない。医薬品の添加剤数は化粧品のそれよりはるかに少なく、これが医療用外用剤の品質の悪さ(化粧品のよう伸びがよく使用感の素晴らしいものは少ないという意味である)につながっているといっても過言ではない。医薬品の添加剤は前例があれば使用できるが、前例がなければ新添加剤を含有する製剤を作る企業が多く、データを出さねばならない。それは仕方がないこと

でもあるが、1つの企業が努力して前例を作れば2番目からの企業はただでその添加剤を使用することができる。特許などでは守れないということである。

総合討論のイントロとして、中村先生から「医薬品添加剤と化粧品添加剤」について講演いただいた。医薬品の審査を担当していた先生であるので、審査の視点や前例の無い添加物を承認申請する場合の対処法など、説得力のある発表であった。

添加剤の問題は日米欧3極の間でも対応が異なる。日本で開発した医薬品や化粧品は欧米にも輸出することを考えていかねばならないし、逆に欧米で開発した製品は日本に導入することも考えなければならない。現在では、主薬だけでなく添加剤のバリエーションもあると聞く。今回は前述した中村先生や国立衛試の四方田先生にも参加いただきコメントを頂戴した。先生方のお力も借りながら、これら添加剤の問題を日本薬剤学会や本経皮投与製剤FGが中心となって解決できないか考えてみたいと思っている。

#### 4. これからの経皮投与製剤FGの活動

今回のキックオフミニシンポジウムの成果を生かして、メンバーの先生方からの御意見も頂戴しながら、これからの活動方針を決定していきたい。正直びっくりしたことであったが、今回が外用医薬品製剤開発者と化粧品技術者が初めて同じ会場で互いの講演を聞き、議論をしたシンポジウムであったようである。当然ながら病院薬剤師の先生方の御意見を拝聴したのが初めての研究者も多かった。各分野の融合とそれぞれの特徴づけは大変重要であるが、経皮投与製剤はあくまでも患者や生活者に役立つものではなくてはならないので、中心点はずれないようにしていきたい。2010年度にもシンポジウムを開催して、経皮投与製剤に関する情報の共有化をさらに推し進めたい。Skin Forumを主宰されている英国のHadgraft先生からはこのFGとジョイントできないかと積極的にアプローチを受けている。おりしも、キックオフミニシンポジウムと相応したかのように、「TransDermal」<sup>1)</sup>というオンラインジャーナルが刊行されたようである。国際化も大変重要なテーマである。読者のご意見をお待ちする次第である。

#### 参 考 文 献

- 1) <http://trans1109.ecndigitaledition.com>.